博 士 論 文 の 要 旨 及 び 審 査 結 果 の 要 旨

氏　　名	横山　裕一
学　　位	博士（医学）
学 位 記 番 号	新大院博（医）第640号
学位授与の日付	平成27年3月23日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
博 士 論 文 名	進行性核上性麻痺とアストロサイトのタウ病理学：40 連続剖検例における臨床病理学的検討
論文審査委員	主査　教授　西澤　正豊
	副査　教授　染矢　俊幸
	副査　教授　柿田　明美

博士論文の要旨

【目的】進行性核上性麻痺（PSP）は臨床的に垂直方向眼球運動制限，姿勢反射障害，易転倒性，四肢筋強剛，認知機能障害を主症状とし，病理組織学的にはタウ蛋白の異常蓄積を認める4リピートタウオパチーの代表的な 1 疾患である。剖検例の検索では，神経原線維性変化とタウ陽性グリアを伴う変性を脳幹，基底核や大脳皮質に認め，房状アストロサイト（tuft-shaped astrocyte；TA）の出現が特徴的である。本疾患は変性が一般的に広範にわたり，その程度や範囲が症例ごとに多様である。一方で，淡蒼球・黒質・ルイ体萎縮症（Pallido-nigro-luysian atrophy；PNLA）は PSP 様の変性が淡蒼球-黒質-視床下核に限局し，TA に似たタウ陽性アストロサイトが少数認められる。このタウ陽性アストロサイト（以下，non-TA とする）の形態学的特徴は明らかにされておらず，PNLA と PSP を区別する存在になり得るかについての詳細な検討はされていない。そこで，本研究ではアストロサイトのタウ病理に注目し，PSP 類縁疾患剖検例の臨床経過および病理組織学的所見を再検討した．【方法】新潟大学脳研究所病理学教室において，病理組織学的にPSPまたはPSP類縁疾患と診断された連続剖検例50例を対象とした．パーキンソン病など他の神経変性疾患を併存していた 10 例は本研究から除外した．残り 40 例を TA の有無（銀染色で判定）により TA 群 22 例と non-TA 群 18 例に分類した．2 群のタウ陽性アストロサイトの形態について，抗リン酸化タウ抗体（AT8 抗体）染色を用いた共焦点レーザー顕微鏡による 3 次元構造解析および電子顕微鏡像による超微細構造の解析を行った．組織学的所見は神経細胞脱落程度（H-E 染色）およびタウ陽性構造物（AT8 免疫染色）の出現頻度について半定量解析を行った．タウのイムノブロット解析には各群の淡蒼球の凍結組織サルコシル不溶画分を用い，抗タウ C 末抗体（T-46 抗体）を用いた．臨床情報は後方視的に解析し，PSP の主要症状を発症後 2 年と全経過に分けて比較検討した．【結果】TA と non-TA の形態学的な違いに着目すると，光学顕微鏡像において TA はタウ陽性構造が細長く放射状に広がっているのに対し，Non-TA は TA より小さく，短く太い突起状のタウ陽性構造を認めた．3 次元構造解析では，TA は non-TA よりも有意に表面積と体積が大きかった．免疫電子顕微鏡像において TA は核から遠位に細長い突起状のタウ蓄積がみられたが，non-TA ではタウが核近傍に集積しており，両者のタウの凝集様式が異なってみえた．電子顕微鏡拡大像では，いずれも10-13 nmの細管からなる繊維束が認められ，両者の差は認められなかった．神経細

胞脱落とタウ陽性構造物の分布と強度を比較すると，Non-TA 群は TA 群より視床下核と黒質の変性が高度で，運動野，橋核，小脳歯状核の変性が軽度であった．また，non-TA 群は全体的にタウの蓄積が軽度であった．Non-TA 群の 9 例は PNL に病変が限局しており，既報の PNLA と合致したが，残り 9 例の変性は PNL を超え運動野，橋核，小脳歯状核にも若干広がり，その病変分布と程度はPSP と PNLA の中間と評価された．臨床的には non-TA 群は TA 群より有意に発症が早く，長期経過で寝たきりになりにくい特徴を認めた．イムノブロット解析では TA 群，non-TA 群とも従来の PSP パターンを示した．【考察】TA 群に比べて non-TA 群は比較的運動機能が保たれるという特徴がみられた．この特徴は両者の運動野の変性の程度の違いが影響している可能性が考えられた．TA が PSP の主要な病理組織学的特徴であることから，本研究の TA 群は PSP と確定診断された．一方，Non-TA 群の 9 例は病変分布から PNLA に属すると考えられた．残りの 9 例では興味深いことに変性の分布と強度が PSP と PNLA の中間に位置付けられた．TA と non-TA に蓄積するタウ蛋白の生化学的な違いはみられなかったものの，タウ陽性アストロサイトの形態と病変分布によって，病理組織学的に連続性を持つ 3 群（PSP 群，PSP-PNLA 中間群，PNLA 群）の存在が示唆され，PSP 類縁疾患の臨床病理学的多様性を理解する上で重要と考えられた．

審査結果の要旨

進行性核上性麻痺（PSP）は微小管結合蛋白であるタウの異常蓄積を認める 4 repeat tauopathy であり、タウ陽性房状アストロサイト（tuft-shaped astrocyte：TA）が出現する。一方、淡蒼球・黒質・ルイ体委縮症（PNLA）では PNL に限局して TA 類似のアストロサイト（non-TA）を認める。申請者は脳研究所の PSP とその類縁疾患の連続剖検例 40 例を対象として、両群のタウ病理を比較検討した。その結果、TA 群 22 例、non-TA 群 18 例に２分され、non-TA のタウ陽性構造は TA より小さく、太く短い突起状を示したが、電顕では線維構造に差違はなく、non-TA 群では TA 群より黒質と視床下核の変性が高度であった。Non-TA 群の 9 例では病変が PNL に限局し、残り 9 例では PNL を超えて PSP と PNLA の中間の拡がりを示した。

以上、本研究はタウ陽性アストロサイトの形態と病変分布により PSP を、病理組織学的に連続性を持つ PSP 群、PSP-PNLA 群、およびこの両者の中間群の３群に分けられることを示し、PSP 類縁疾患の臨床病理学的多様性の理解に寄与した点に、学位論文としての価値を有するものと認めた。